

Rec'd PCT/PTC 29 JUN 2004 #2

CT/JP03/04258

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

03.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 4月 8日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-105805

[ ST.10/C ]:

[ JP2002-105805 ]

出 願 人

Applicant(s):

住化ファインケム株式会社

REC'D 05 JUN 2003

WIPO PCT

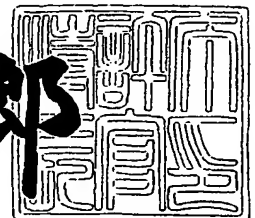
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月13日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3035860

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 A4521

【提出日】 平成14年 4月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D473/18

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 林 健人

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 川上 武彦

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 岩永 義彦

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 渡辺 要介

【特許出願人】

    【識別番号】 592120519

    【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100080791

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高島 一

    【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9908856

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの結晶および溶媒和物並びにそれらの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの溶媒和物。

【請求項2】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの水和物。

【請求項3】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのアルコール和物。

【請求項4】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのメタノール和物。

【請求項5】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのエタノール和物。

【請求項6】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの立方晶。

【請求項7】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの柱状晶。

【請求項8】 アルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒から結晶化させることを特徴とする、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの立方晶または柱状晶の製造方法。

【請求項9】 アルコールから結晶化させることを特徴とする、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのアルコール和物の製造方法。

【請求項10】 含水溶媒から結晶化させることを特徴とする、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの水和物の製造方法。

【請求項11】 含水溶媒がアルコールと水との混合溶媒であることを特徴とする、請求項10記載の製造方法。

【請求項12】 含水溶媒が水であることを特徴とする、請求項10記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの新規結晶および溶媒和物並びにそれらの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンは医薬品の製造中間体として有用であり、これまでその製造方法について種々報告がなされている。しかしながら、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを溶媒和物（例えば、水和物やメタノール和物）として得たという報告はなく、さらに当該溶媒和物の製造方法に関する報告もなされていない。

【0003】

また、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの結晶について、例えばThe Journal of Organic Chemistry, vol. 34, 2160-2163 (1969)において針状晶として得られることが報告されているが、報告例は少なく、しかも立方晶や柱状晶が得られたという報告はなく、それらの製造方法についての報告もない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを、これまで得られていない結晶形である結晶、即ち立方晶および柱状晶として製造する方法を提供することである。本発明のその他の目的は、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの溶媒和物（特に、水和物およびアルコール和物）を製造する方法を提供することである。さらに本発明の目的は、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの立方晶、柱状晶および溶媒和物（特に、水和物およびアルコール和物）を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成するため、鋭意研究した結果、これまで得られていなかった2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの、溶媒和物（特に水和物およびアルコール和物）、立方晶および柱状晶並びにそれらの製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

即ち、本発明は、以下〔1〕～〔12〕の通りである。

〔1〕 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの溶媒和物。

- [2] 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの水和物。
- [3] 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのアルコール和物。
- [4] 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのメタノール和物。
- [5] 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのエタノール和物。
- [6] 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの立方晶。
- [7] 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの柱状晶。

[8] アルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒から結晶化させることを特徴とする、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの立方晶または柱状晶の製造方法。

[9] アルコールから結晶化させることを特徴とする、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのアルコール和物の製造方法。

[10] 含水溶媒から結晶化させることを特徴とする、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの水和物の製造方法。

[11] 含水溶媒がアルコールと水との混合溶媒であることを特徴とする、上記[10]の製造方法。

[12] 含水溶媒が水であることを特徴とする、上記[10]の製造方法。

## 【0007】

### 【発明の実施の形態】

本発明により、これまで得られていなかった2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの新規結晶および溶媒和物を製造することができる。本発明で製造することができる新規結晶とは立方晶および柱状晶であり、本発明で製造することができる溶媒和物としては、水和物およびアルコール和物（例えば、メタノール和物、エタノール和物など）が挙げられる。本発明で提供するこれらの結晶は、濾過性に優れており、操作性の面で従来のものに比して改善されている。

## 【0008】

以下に、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの立方晶および柱状晶の製造方法を説明する。立方晶および柱状晶は、アルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒から結晶化させることにより得ることが

必須要件であり、結晶形は結晶の析出開始時の温度（以下、開始温度（ $T_i$ ）と称する）によって決定することができる。具体的には、例えば、アルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒を用いて2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを溶解後、開始温度（ $T_i$ ）を適宜設定して結晶化させる。 $T_i$ は用いる溶媒に依存し、例えば、溶媒としてメタノール（単独）を用いる場合、 $T_i$ を65℃付近（60℃～65℃）に調整することにより立方晶が得られ、30℃～55℃、好ましくは40℃～45℃に調整することにより柱状晶が得られる。

## 【0009】

立方晶および柱状晶を製造するには、まずアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒に2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを溶解する。

## 【0010】

立方晶および柱状晶を製造するために使用するアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒におけるアルコールとしては、炭素数が1～5、好ましくはメタノール、エタノールである。

## 【0011】

立方晶および柱状晶を製造するための溶媒の総使用量は、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを溶解できる量以上であれば特に限定はなく、加熱温度や溶媒の種類にも依存するため一概には言えないが、メタノール（単独）を用いる場合、下記温度範囲内で、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン1gに対して、通常10ml～1000ml、好ましくは10ml～300mlである。

## 【0012】

2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンをアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒に溶解する際の加熱温度は、用いる溶媒の沸点以下であり、かつ2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを溶解することができる温度以上であれば特に限定はなく、例えば、溶媒としてメタノール（単独）を用いる場合、通常30℃～65℃、好ましくは55℃～65℃である。

## 【0013】

仮に、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンをアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒に溶解後、得られた溶液中に不溶物が存在した場合、純度向上のために不溶物を除去することが好ましい。例えば、得られた溶液を熱時濾過することによりこれを除去することができる。熱時濾過は、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの溶解状態を保ちながら行えばよく、用いる溶媒に依存するが、例えばメタノール（単独）を用いる場合、通常30℃～65℃、好ましくは50℃～65℃で行う。

## 【0014】

立方晶および柱状晶の析出はどのような手段で開始させてもよく、例えば（1）2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンをアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒に溶解して得られた溶液を冷却する、（2）2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンをアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒に溶解して得られた溶液から溶媒の一部を留去する、などの手段が挙げられる。

## 【0015】

上記（1）および（2）の手段で結晶を析出させる前に、貧溶媒を溶液に添加することにより過飽和状態にしておくこともできる。

## 【0016】

上記（1）の手段で結晶の析出を開始させる場合、冷却温度を所望の結晶形のTiに設定し、用いるアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒中、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンが過飽和となるまで冷却する。

## 【0017】

上記（2）の手段で結晶の析出を開始させる場合、留去温度を所望の結晶形のTiに設定し、用いるアルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒中、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンが過飽和となるまで溶媒を留去する。

## 【0018】

一旦、所望の結晶形を有する結晶が析出し始めれば、それ以降の冷却または留



去は、温度を $T_i$ に必ず設定する必要はない。但し、析出した結晶が溶解しないように十分注意する必要がある。析出した結晶はどのような手段で取り出してもよく、例えば濾過により取り出すことができる。

#### 【0019】

上記の手段により立方晶は無溶媒和物として得られ、柱状晶は溶媒和物（例えば、アルコール和物、水和物など）として得られる。柱状晶は、例えば溶媒和分子を除去することができる温度で乾燥することにより、無溶媒和物に変換することができる。無溶媒和物への変換は、いずれの溶媒の場合も、取り出した結晶を、通常 $60^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $80^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ で乾燥することにより行うことができる。

#### 【0020】

以下に、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのアルコール和物および水和物の製造方法を説明する。アルコール和物はアルコールから、水和物は含水溶媒から結晶化させることにより得ることが必須要件である。

#### 【0021】

アルコール和物を得るためのアルコールとしては、上記新規結晶の製造に用いるアルコールと同様の溶媒を用いることができる。アルコール和物の製造に使用するアルコールの量は、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを加熱溶解できる量以上であれば特に限定はなく、加熱温度にも依存するため一概には言えないが、メタノール（単独）を用いる場合、例えば、加熱温度が下記範囲内であれば、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン $1\text{ g}$ に対して、通常 $10\text{ ml}\sim 1000\text{ ml}$ 、好ましくは $10\text{ ml}\sim 300\text{ ml}$ である。

#### 【0022】

水和物を得るために用いる含水溶媒に含まれ得る水以外の溶媒としては、好ましくはアルコールが挙げられる。ここでいうアルコールとしては上記新規結晶形を有する結晶の製造に用いるアルコールと同様の溶媒を用いることができる。含水溶媒としては、水単独やアルコールと水との混合溶媒が好ましく用いられる。アルコールと水との混合溶媒としては、メタノールと水との混合溶媒が溶解度差の点から好ましい。アルコールと水との混合比はアルコールの種類に依存し、例

えばメタノールと水との混合溶媒の場合、メタノールと水との容積比が、10 : 3 ~ 10 : 50、好ましくは10 : 8 ~ 10 : 15である。

#### 【0023】

各溶媒に2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンを加熱溶解する際の温度は各溶媒に2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンが溶解されるような温度であれば特に限定されない。メタノールを用いる場合には、通常30℃~65℃、好ましくは55℃~65℃である。加熱溶解後の結晶化方法は特に限定はなく、上記の新規結晶の製造方法における結晶化と同様な方法で行うことができる。結晶の析出を前記(1)及び(2)の手段で行う際、柱状晶のTiで結晶化を行うと柱状晶の溶媒和物を得ることができるが、立方晶のTiで結晶化を行うと立方晶の無溶媒和物が得られ、立方晶の溶媒和物を得ることができない。析出した結晶はどのような手段で取り出してもよく、例えば濾過により取り出すことができる。

#### 【0024】

得られた各溶媒和物の結晶を乾燥させる場合、溶媒和している溶媒分子まで除去しないよう乾燥条件には注意する必要がある。乾燥温度はいずれの溶媒和物においても、通常10℃~70℃、好ましくは10℃~50℃である。

#### 【0025】

本発明の新規結晶形を有する結晶および溶媒和物を製造する各工程は、常圧下、減圧下、加圧下のいずれで行ってもよい。

#### 【0026】

本発明で用いる2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンはいかなる方法で製造したものであってもよく、例えば特開平10-218880に記載の方法によって製造することができる。

#### 【0027】

以下、実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0028】

#### 【実施例】

#### 参考例1

ベンジルアルコール (37.5 g、0.347 モル) および水酸化ナトリウム (2.96 g、0.074 モル) を混合し、加熱し、水酸化ナトリウムを溶解させた。冷却後、2-アミノ-6-クロロプリン (6.00 g、0.035 モル) を添加し、80~90℃で5時間加熱攪拌することにより反応を終了した。反応液にメチル tert-ブチル エーテル (120 ml) を加え、1%水酸化ナトリウム水溶液 (70 ml) で抽出を2回行った。得られたアルカリ水層を合わせてトルエンで洗浄し、トルエンを除去後、35%塩酸でpH 6~8に中和し、析出した結晶を濾別した。得られた結晶を減圧乾燥することにより、粗結晶の2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン (7.60 g、0.032 モル、収率92%) を得た。

## 【0029】

## 実施例1

参考例1で得られた2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン (40.0 g、0.17 モル) をメタノール (700 ml) に加熱還流下 (63℃~65℃) で溶解させた。この溶液を熱時濾過した (60℃~63℃) 後、減圧下、40~45℃でメタノール (350 ml) を留去したところ、結晶が析出し始めた。これに水 (400 ml) を加え、0~5℃に冷却し、さらに結晶を析出させた。濾過後、減圧下、室温で12時間乾燥した。2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン水和物 (41.7 g、0.16 モル、収率97%) を柱状晶として得た。乾燥減量 (110℃、4時間) は7.52%であった。得られた化合物の顕微鏡写真を図1、DSCを図2にそれぞれ示した。

## 【0030】

## 実施例2

参考例1で得られた2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン (20.0 g、0.083 モル) をメタノール (300 ml) に加熱還流下で溶解させた。この溶液を熱時濾過 (60℃~63℃) した後、常圧下、63~65℃でMeOH (150 ml) を留去したところ、結晶が析出した。これを30分かけて0~5℃に冷却した。濾過後、減圧下、50℃で6時間乾燥した。これにより2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン (17.9 g、0.074 モル、収率89%) を立方

晶として得た。乾燥減量（110℃、4時間）は0.02%であった。得られた化合物のNMRを図3、顕微鏡写真を図4、DSCを図5、粉末X線回折を図6にそれぞれ示した。

## 【0031】

## 実施例3

参考例1で得られた2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン（20g、0.083モル）をメタノール（300ml）に加熱還流下で溶解させた。この溶液を熱時濾過した（60℃～63℃）後、減圧下、40℃～45℃でMeOH（150ml）を留去したところ、結晶が析出した。これを6時間かけて0～5℃に冷却した。濾過後、減圧下、45℃で6時間乾燥した。これにより2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのメタノール和物（21.5g、0.079モル、収率95%）を柱状晶として得た。乾燥減量（110℃、4時間）は13.4%であった。得られた化合物のNMRを図7、顕微鏡写真を図8、DSCを図9、粉末X線回折を図10にそれぞれ示した。

## 【0032】

## 実施例4

実施例3で得られた結晶（10g、0.036モル）を減圧下（15mmHg）で、90℃、7時間乾燥することにより、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン（8.8g、0.036モル）の無溶媒和物を柱状晶として得た。得られた化合物のNMRを図11、顕微鏡写真を図12、DSCを図13、粉末X線回折を図14にそれぞれ示した。

## 【0033】

## 実施例5

参考例1で得られた2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン（20g、0.083モル）を実施例3と同様の操作（メタノールの代わりにエタノール（300ml））を行った。これにより、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのエタノール和物（22.1g、0.078モル、収率93%）を柱状晶として得た。結晶は溶液を冷却した時点で析出し始めた。この時の温度は45℃程度であった。乾燥減量（110℃、4時間）は16.4%であった。得られた化合物のN

MRを図15、顕微鏡写真を図16、DSCを図17、粉末X線回折を図18にそれぞれ示した。

#### 【0034】

#### 【発明の効果】

本発明により、これまで得られていなかった2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの新規結晶（立方晶および柱状晶）および溶媒和物（水和物およびアルコール和物（例えば、メタノール和物、エタノール和物）並びにそれらの製造方法を提供することができる。

本発明の方法で得られる結晶は濾過性に優れ、操作性の面でも従来のものに比べて改善されている。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

実施例1で得られた柱状晶である2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン水和物の顕微鏡写真を示す図である。

##### 【図2】

実施例1で得られた柱状晶である2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン水和物のDSCを示す図である。

##### 【図3】

実施例2で得られた立方晶である2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのNMRを示す図である。

##### 【図4】

実施例2で得られた立方晶である2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの顕微鏡写真を示す図である。

##### 【図5】

実施例2で得られた立方晶である2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのDSCを示す図である。

##### 【図6】

実施例2で得られた立方晶である2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの粉末X線回折を示す図である。

## 【図 7】

実施例 3 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのメタノール和物の NMR を示す図である。

## 【図 8】

実施例 3 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのメタノール和物の顕微鏡写真を示す図である。

## 【図 9】

実施例 3 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのメタノール和物の DSC を示す図である。

## 【図 10】

実施例 3 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのメタノール和物の粉末 X 線回折を示す図である。

## 【図 11】

実施例 4 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの無溶媒和物の NMR を示す図である。

## 【図 12】

実施例 4 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの無溶媒和物の顕微鏡写真を示す図である。

## 【図 13】

実施例 4 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの無溶媒和物の DSC を示す図である。

## 【図 14】

実施例 4 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの無溶媒和物の粉末 X 線回折を示す図である。

## 【図 15】

実施例 5 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのエタノール和物の NMR の図を示す。

## 【図 16】

実施例 5 で得られた柱状晶である 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンのエ

タノール和物の顕微鏡写真を示す図である。

【図 1 7】

実施例 5 で得られた柱状晶である 2 - アミノ - 6 - ベンジルオキシプリンのエタノール和物の D S C を示す図である。

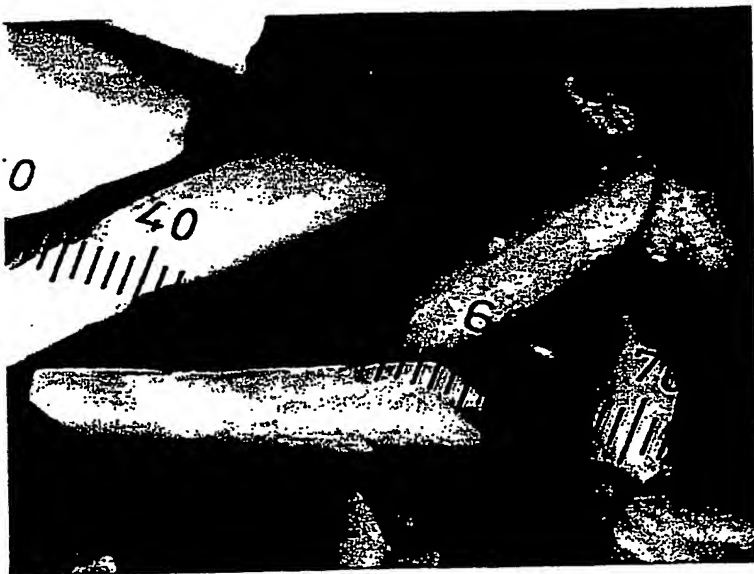
【図 1 8】

実施例 5 で得られた柱状晶である 2 - アミノ - 6 - ベンジルオキシプリンのエタノール和物の粉末 X 線回折を示す図である。

【書類名】

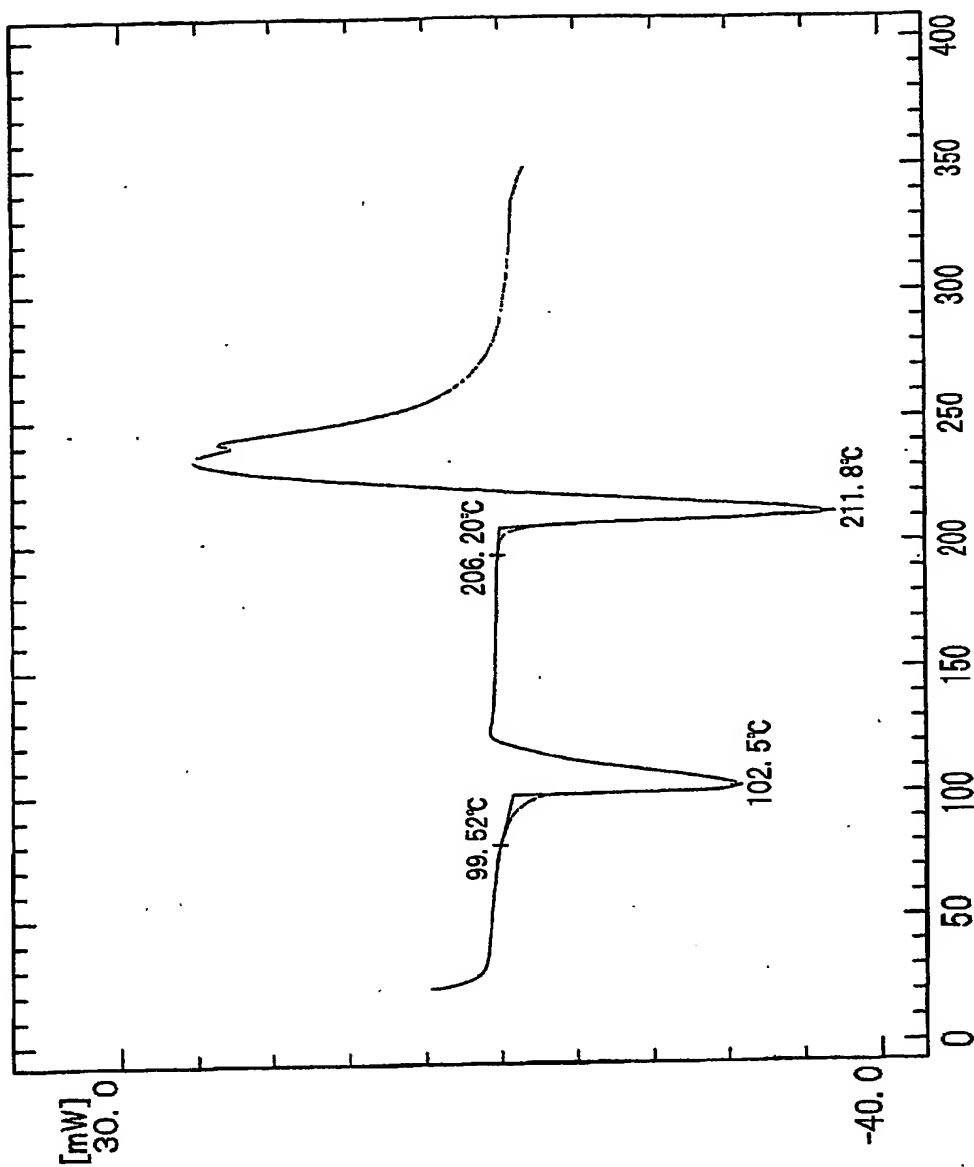
図面

【図1】

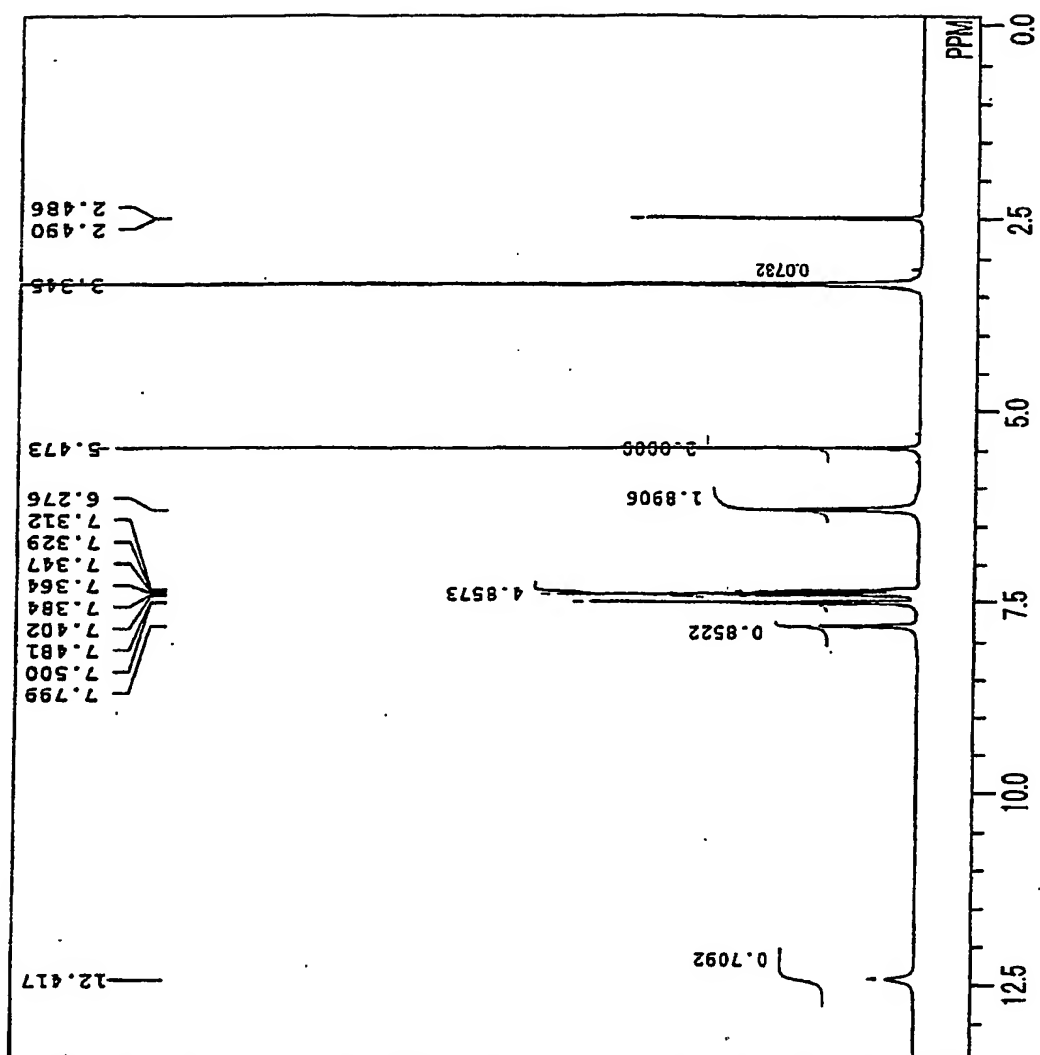




【図 2】



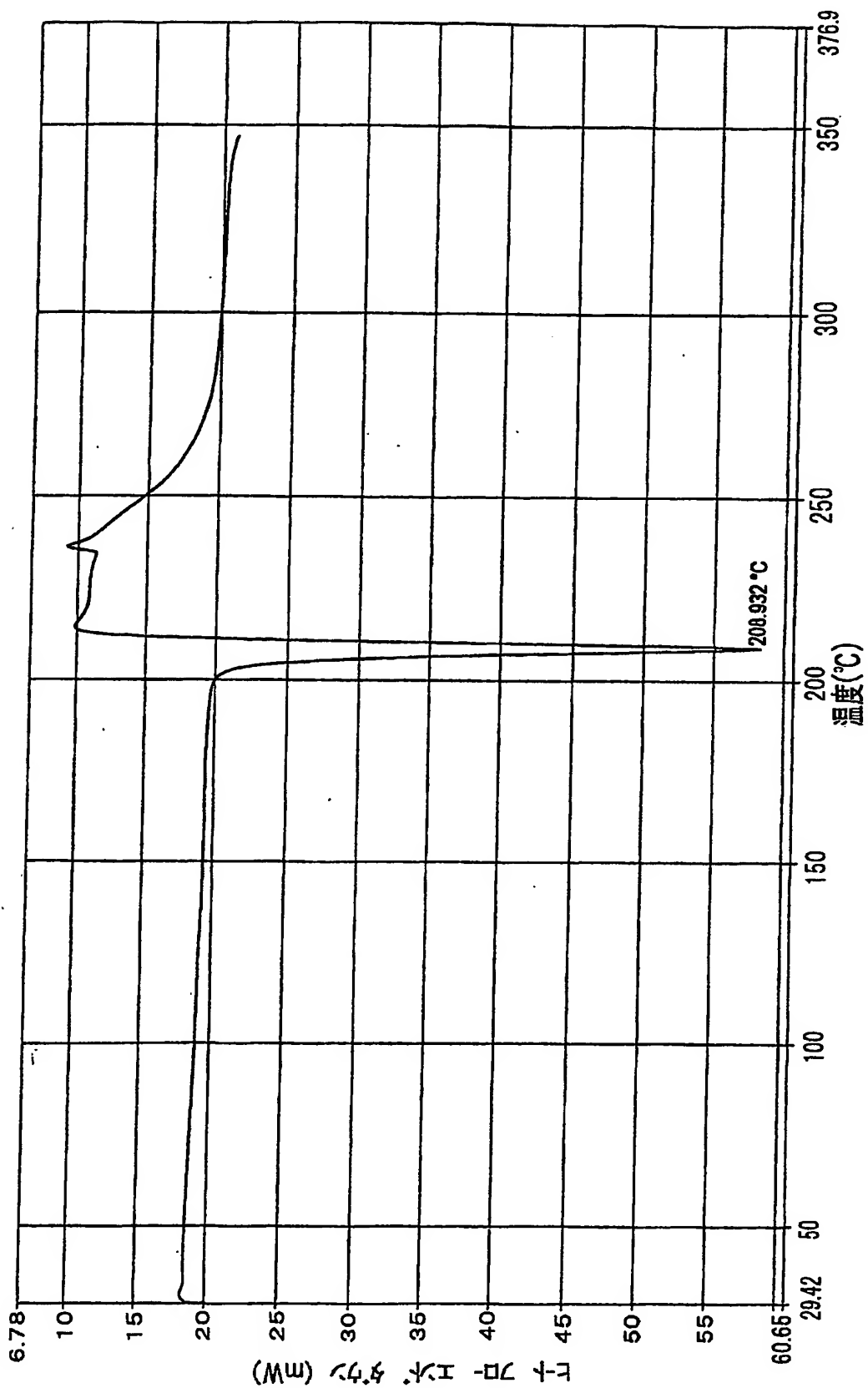
【図 3】



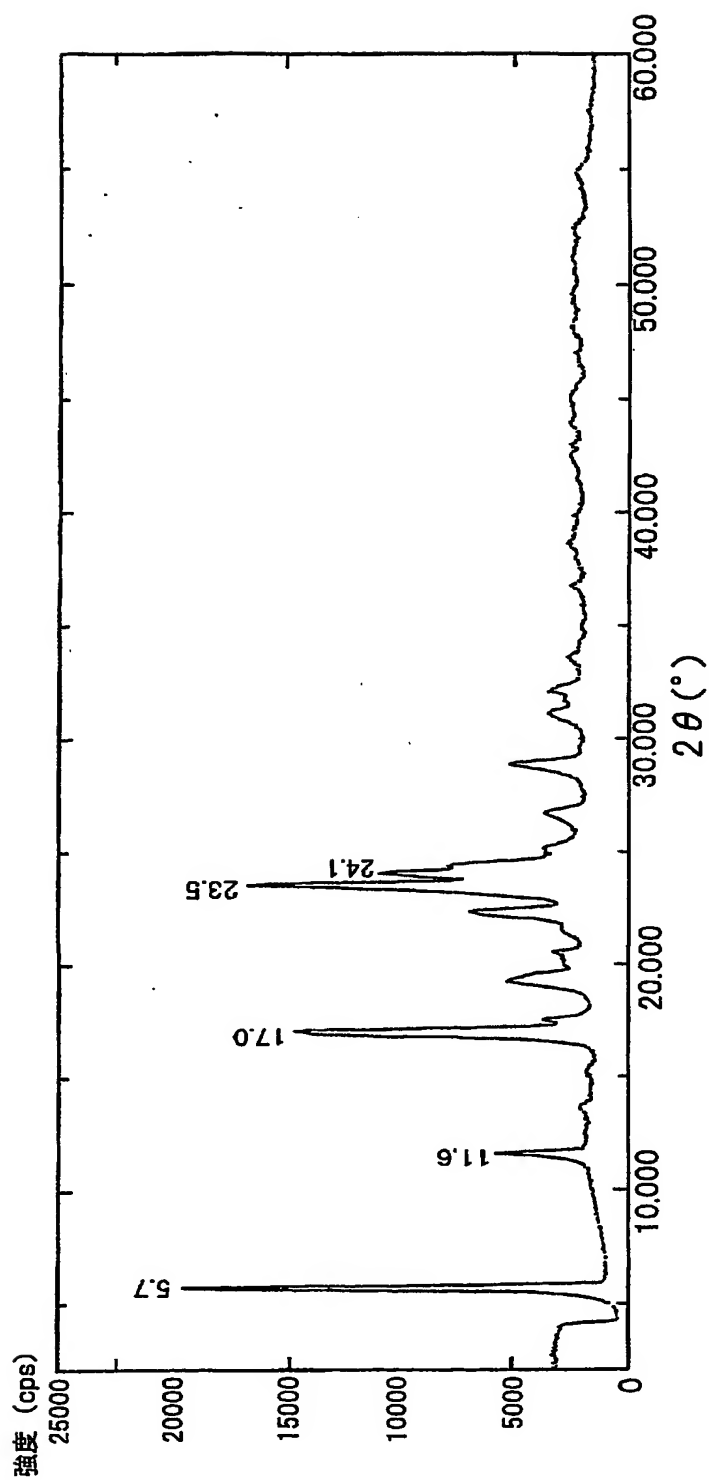
【図4】



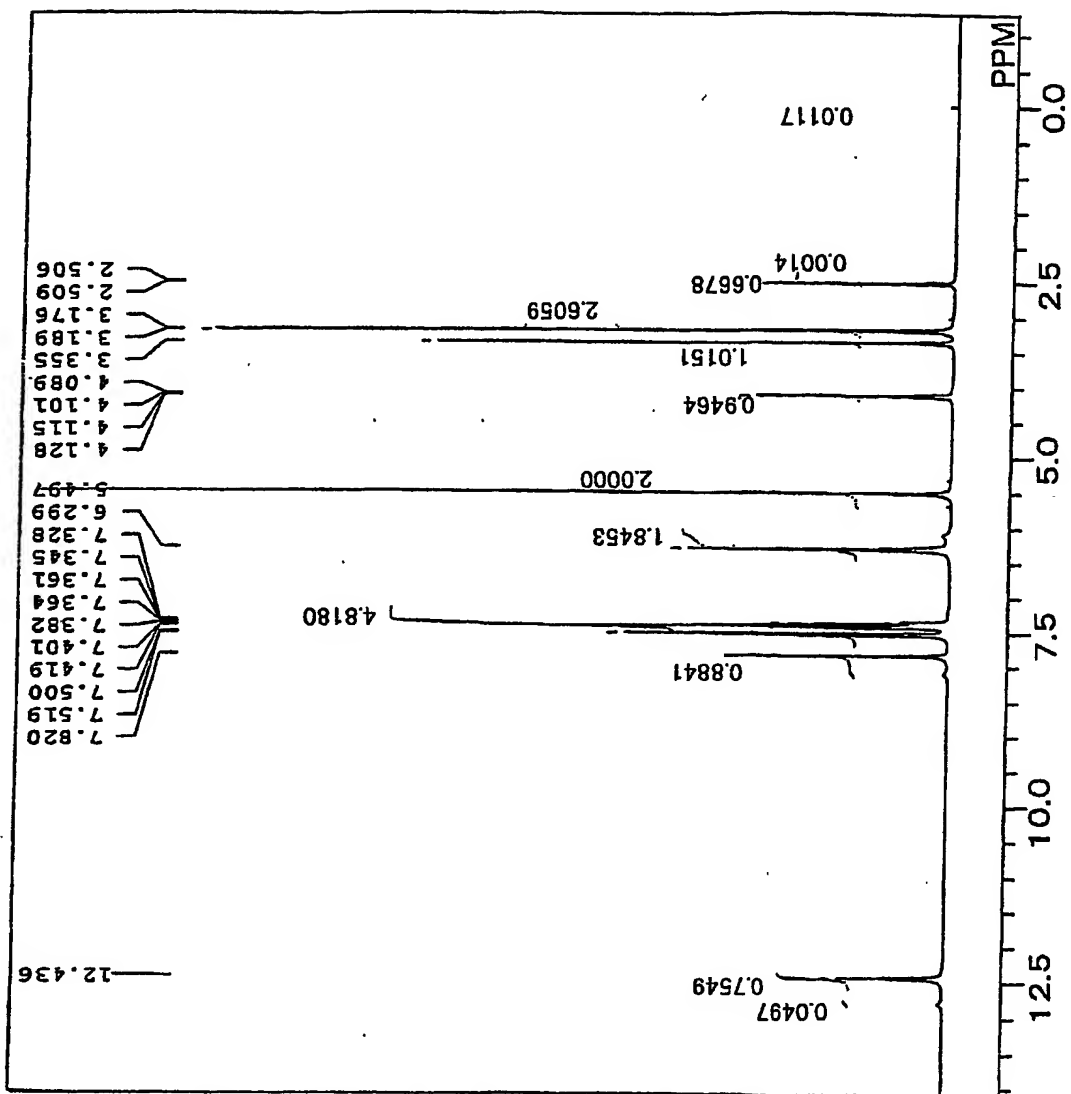
【図5】



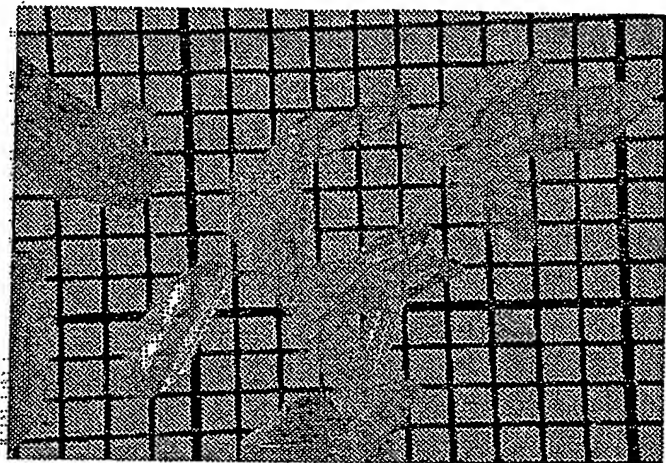
【図 6】



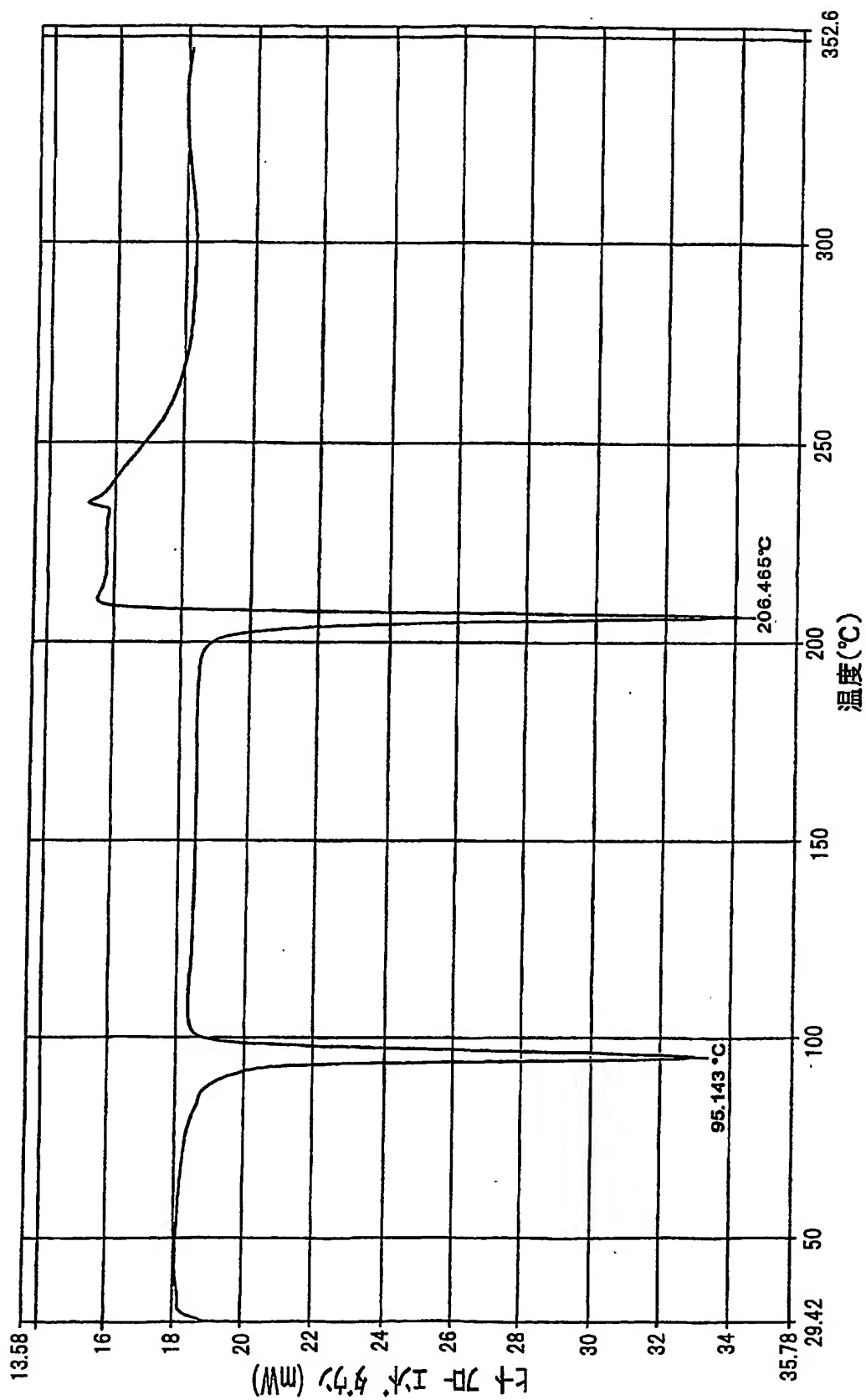
【図7】



【図 8】

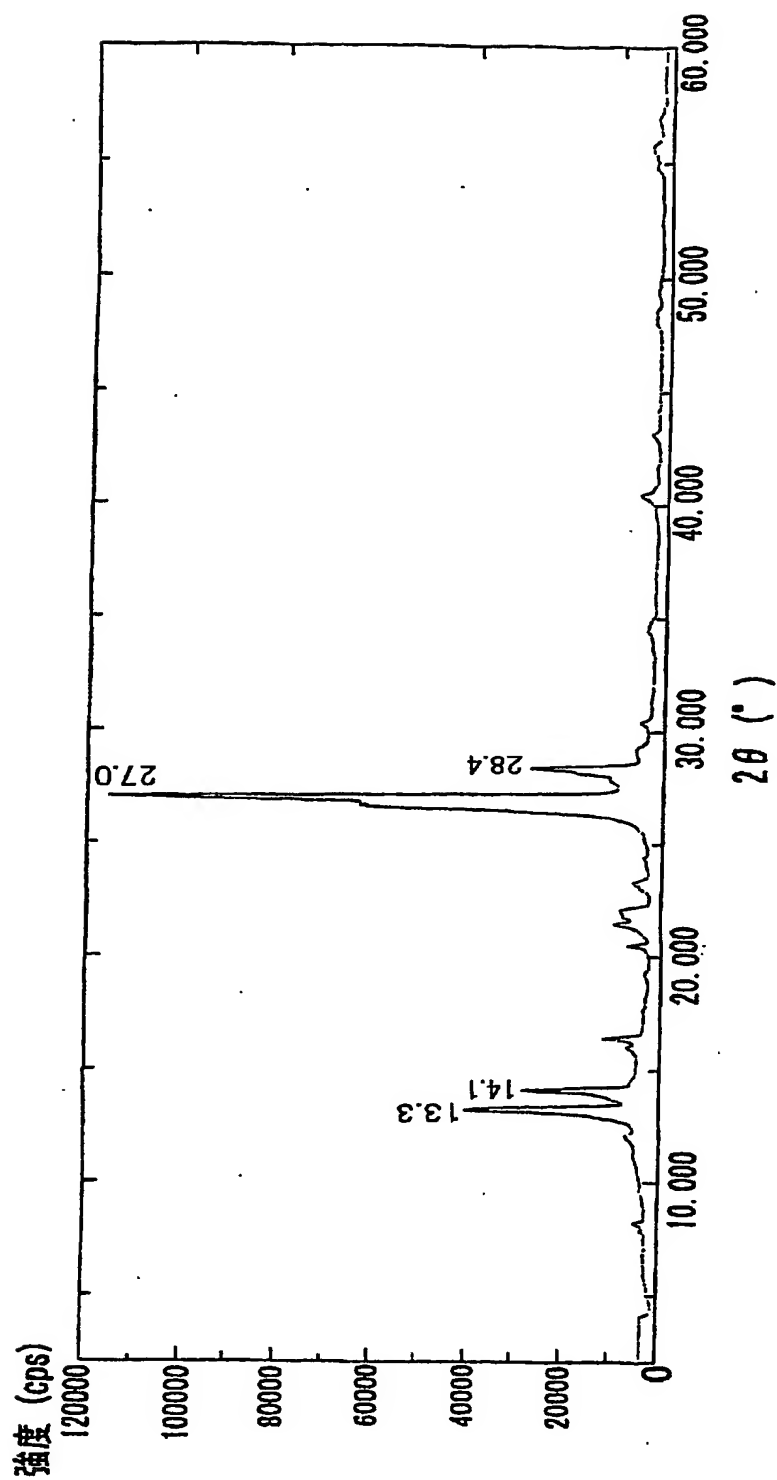


【図 9】

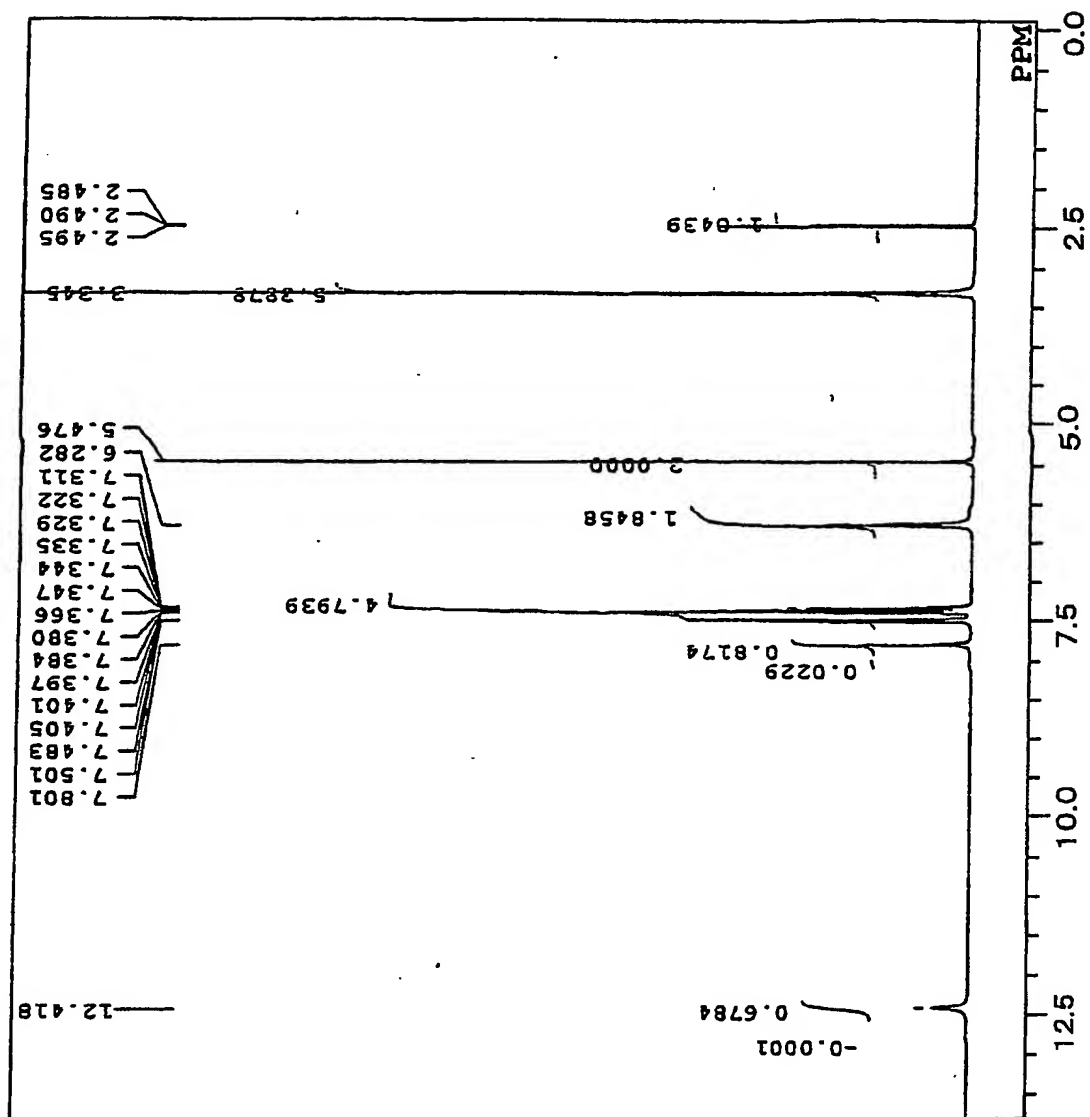




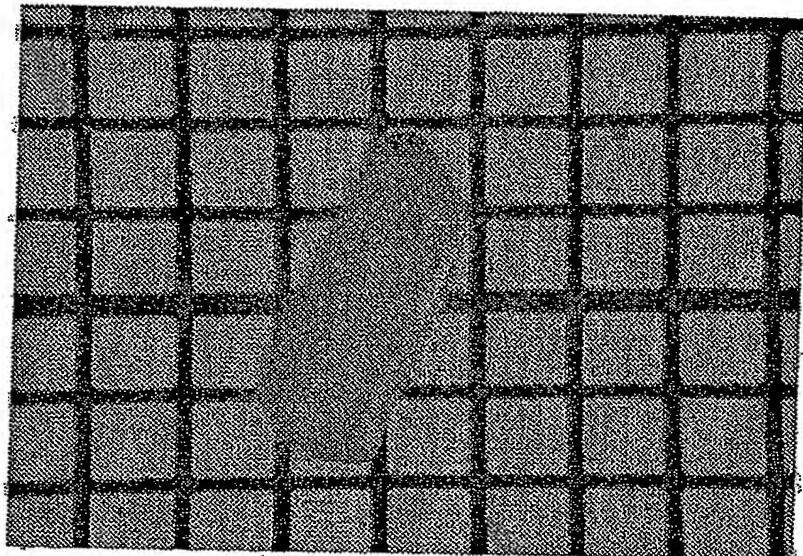
【図 10】



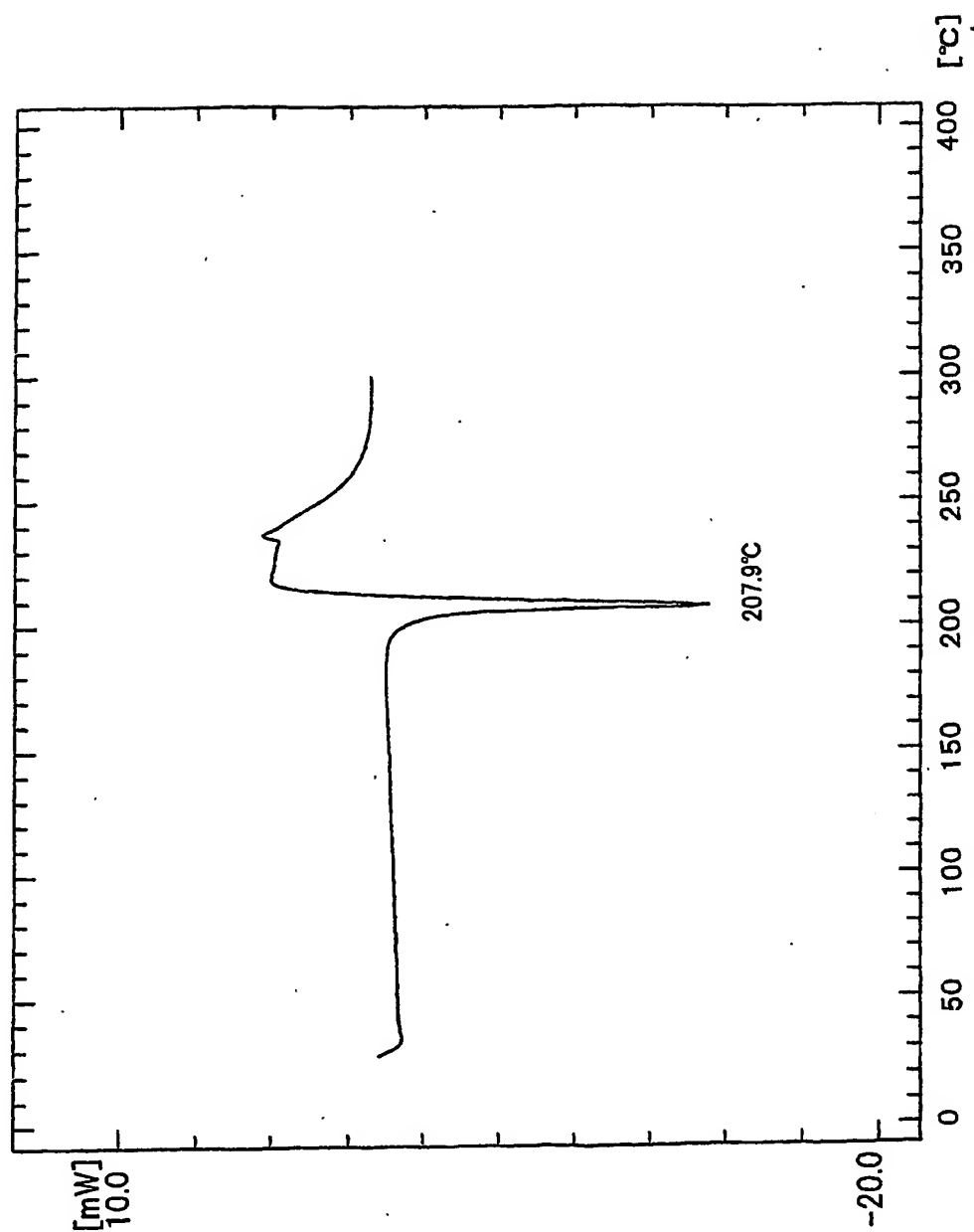
【図 11】



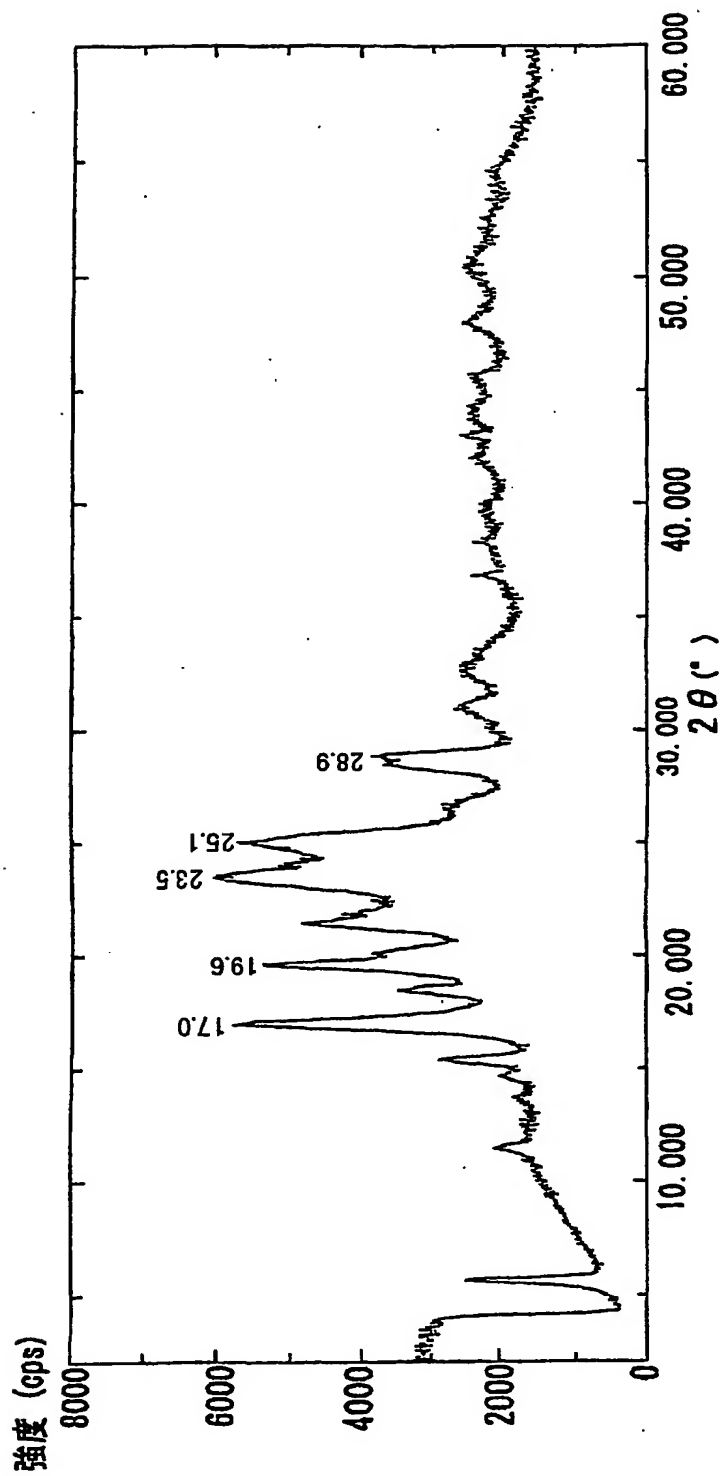
【図 12】



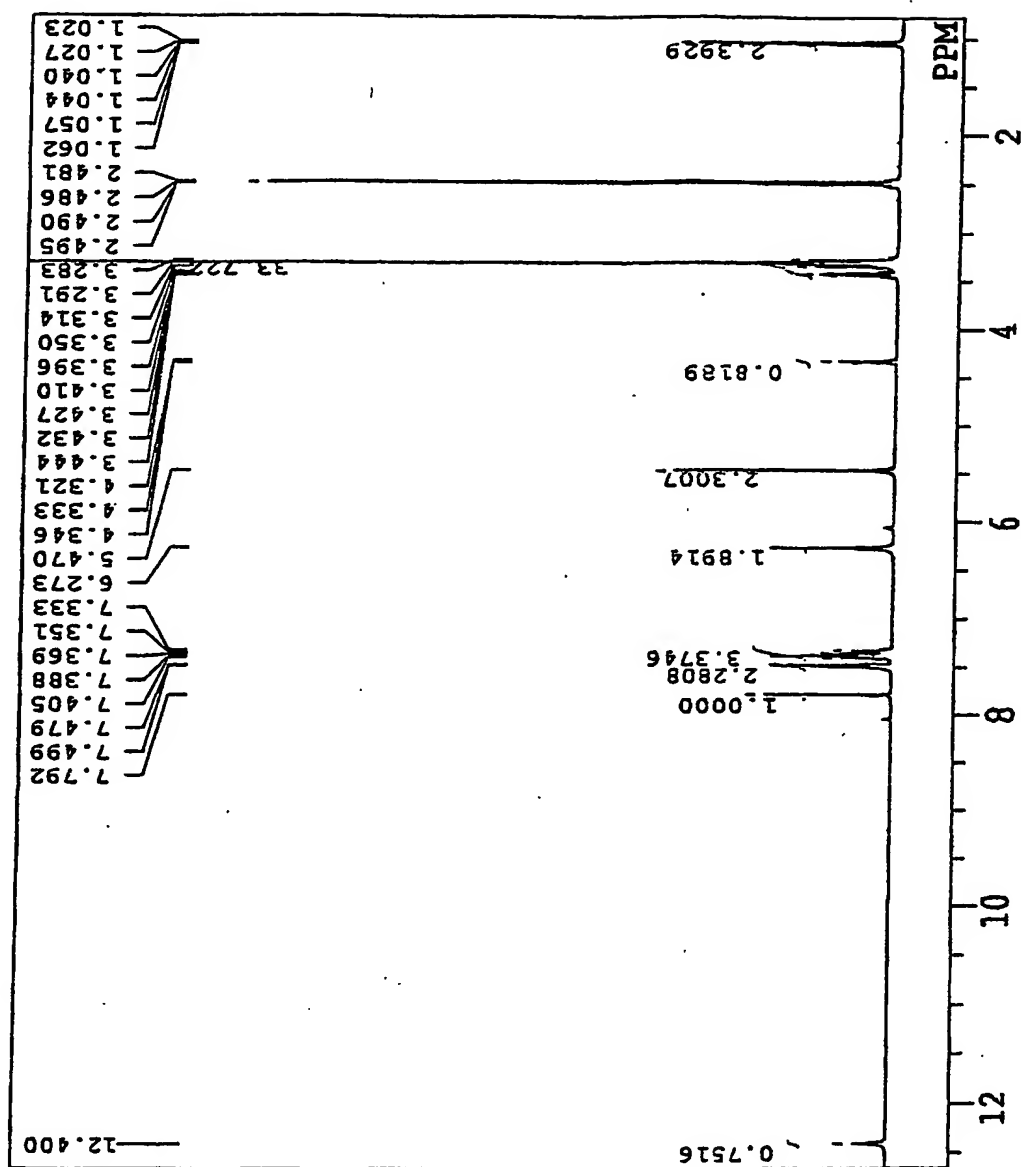
【図 13】



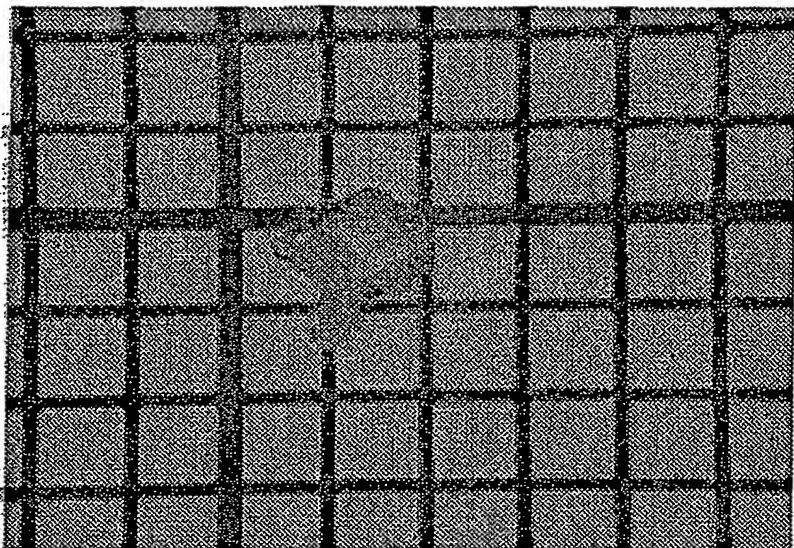
【図 14】



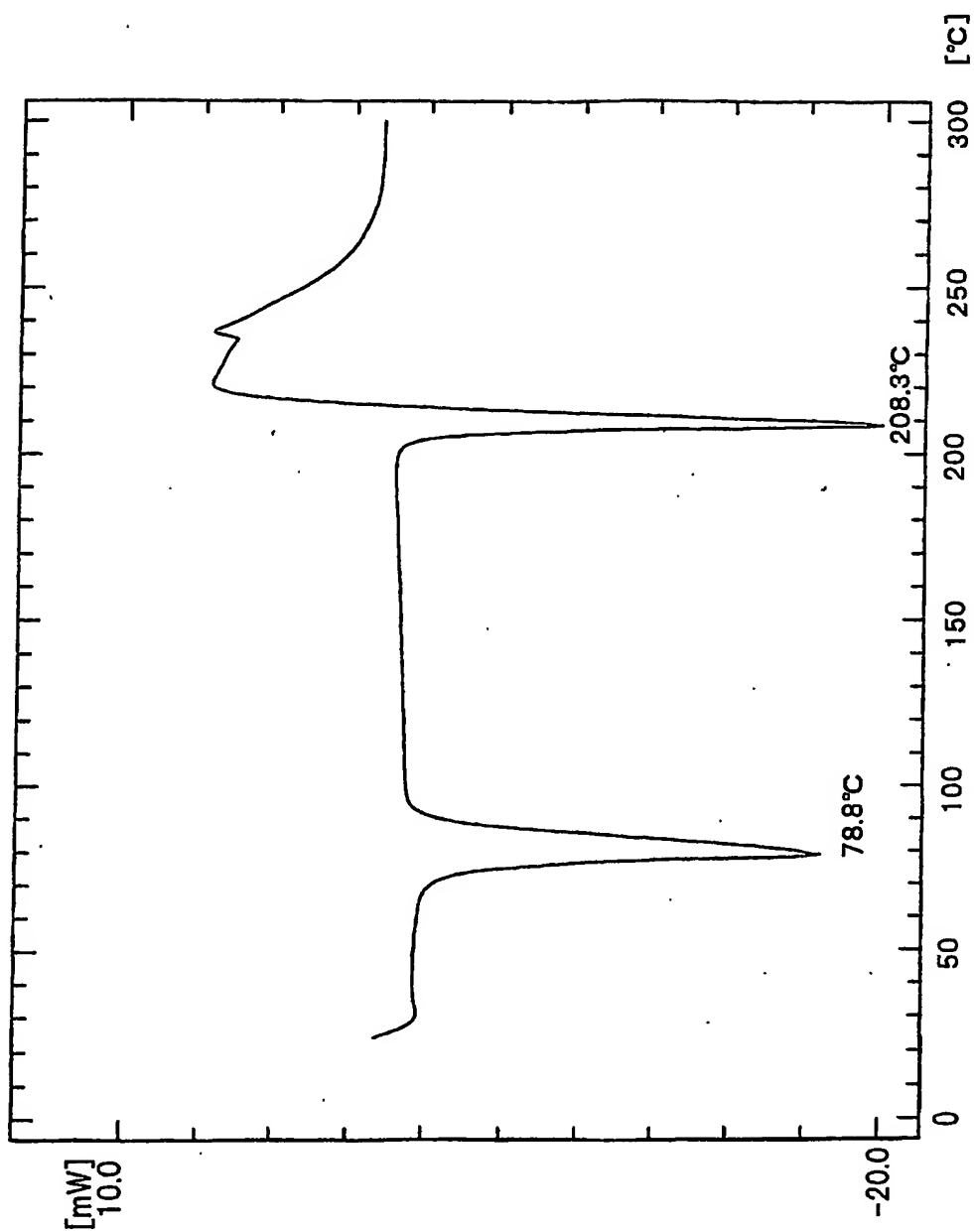
【図 15】



【図 16】

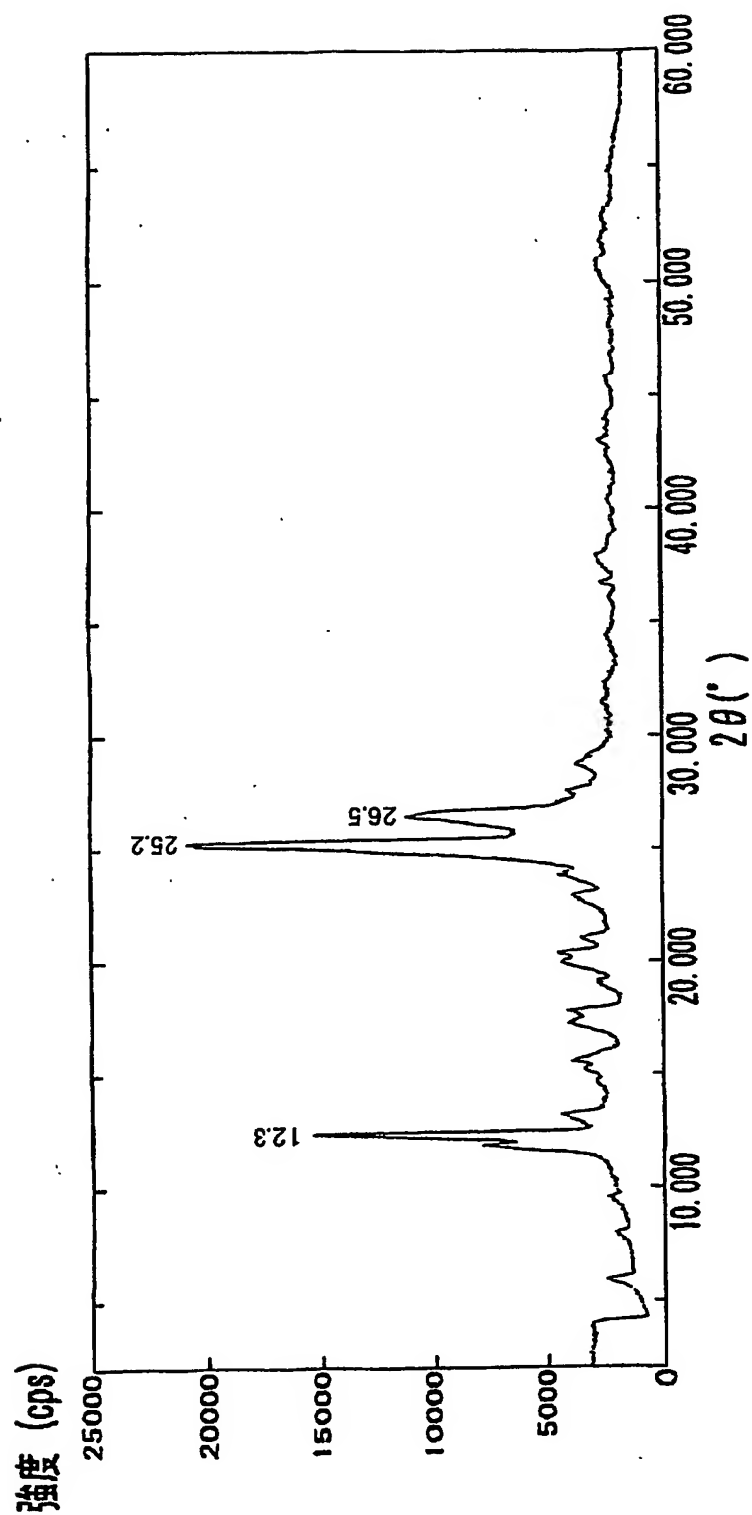


【図 17】





【図 18】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの、溶媒和物、立方晶と柱状晶の提供及びこれらの製造方法の提供。

【解決手段】 (1) アルコールおよび水からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒を含む溶媒、(2) アルコールまたは(3) 含水溶媒から結晶化させる

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592120519]

1. 変更年月日 1992年 6月 4日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号  
氏 名 住化ファインケム株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**